

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 25 janvier 2000 (25.01.00)	
Demande internationale no PCT/IB99/00862	Référence du dossier du déposant ou du mandataire BJ III
Date du dépôt international (jour/mois/année) 12 mai 1999 (12.05.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 14 mai 1998 (14.05.98)
Déposant JOLY, Francine etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

09 décembre 1999 (09.12.99)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

S. Mafia

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BJ III	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/IB 99/00862	Date du dépôt international (jour/mois/année) 12/05/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 14/05/1998
Déposant SEPHRA S.A.R.L. et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☒ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET/OU COSMETIQUES CONTENANT DE L'EAU DE MER

5. En ce qui concerne l'abrégé,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

1



Aucune des figures n'est à publier.

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n° se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n° se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n° sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Revendications 1-19
2. Revendication 20
3. Revendication 21

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☒ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K7/48 A61K35/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CH 500 711 A (BOUCLET) 31 décembre 1970 (1970-12-31) page 4, ligne 20 -page 5, ligne 22; revendications 1-4	1-5,7-17
X	STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE, Fichier Chemical Abstracts, Vol 130; AN= 242149 résumé XP002117253 & JP 11 060468 A (KANEBO)	1-17
A	FR 1 248 181 A (MARCARIAN) 1 mars 1961 (1961-03-01) le document en entier	1-19
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 avril 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25.04.00

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 590 273 A (BREVIER) 22 mai 1987 (1987-05-22) le document en entier ---	1-19
A	FR 2 590 270 A (BREVIER) 22 mai 1987 (1987-05-22) le document en entier ---	1-19
X	FR 2 741 535 A (SUN TRADING) 30 mai 1997 (1997-05-30) page X ---	20
X	FR 2 142 589 A (SOCIETE D'ETUDE DE TECHNIQUES MEDICALES SETEMED) 2 février 1973 (1973-02-02) le document en entier ---	20
X,P	EP 0 908 184 A (P.N.GEROLYMATOS) 14 avril 1999 (1999-04-14) le document en entier ---	20
X	FR 2 242 971 A (ELECTONIC) 4 avril 1975 (1975-04-04) le document en entier ---	20
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 120 (C-343) & JP 60 246360 A (AJINOMOTO KK) abrégé ---	20
X	FR 2 740 339 A (L'OREAL) 30 avril 1997 (1997-04-30) le document en entier ---	21
X	FR 2 711 990 A (EXSYMOL) 12 mai 1995 (1995-05-12) le document en entier ---	21
X	WO 97 05862 A (SIGMA-TAU) 20 février 1997 (1997-02-20) le document en entier ---	21
X	DE 43 41 000 A (BEIERSDORF) 8 juin 1995 (1995-06-08) le document en entier -----	21

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
CH 500711	A	31-12-1970	FR 5576 M	02-01-1968
			BE 693094 A	03-07-1967
			DE 1617340 A	25-03-1971
			GB 1113318 A	
			IT 954012 B	30-08-1973
			LU 52903 A	30-03-1967
			NL 6702168 A	15-08-1967
FR 1248181	A	01-03-1961	AUCUN	
FR 2590273	A	22-05-1987	AUCUN	
FR 2590270	A	22-05-1987	AUCUN	
FR 2741535	A	30-05-1997	AUCUN	
FR 2142589	A	02-02-1973	AUCUN	
EP 908184	A	14-04-1999	FR 2769503 A	16-04-1999
FR 2242971	A	04-04-1975	AUCUN	
JP 60246360	A	06-12-1985	AUCUN	
FR 2740339	A	30-04-1997	CA 2222303 A	01-05-1997
			EP 0859591 A	26-08-1998
			WO 9715280 A	01-05-1997
			JP 10511404 T	04-11-1998
			NO 976142 A	03-06-1998
FR 2711990	A	12-05-1995	BR 9407971 A	03-12-1996
			CA 2174526 A	11-05-1995
			CN 1136808 A	27-11-1996
			CZ 9601155 A	11-12-1996
			EP 0726895 A	21-08-1996
			WO 9512581 A	11-05-1995
			HU 74387 A	30-12-1996
			JP 9504540 T	06-05-1997
WO 9705862	A	20-02-1997	IT RM950545 A	03-02-1997
			AU 713207 B	25-11-1999
			AU 6469196 A	05-03-1997
			BR 9610106 A	23-02-1999
			CA 2228281 A	20-02-1997
			CN 1193911 A	23-09-1998
			EP 0844875 A	03-06-1998
			JP 11510182 T	07-09-1999
DE 4341000	A	08-06-1995	WO 9515147 A	08-06-1995
			EP 0731686 A	18-09-1996
			JP 9505822 T	10-06-1997

1. La présente communication est une annexe à l'invitation à payer des taxes additionnelles (formulaire PCT/ISA/206). Elle donne les résultats de la recherche internationale effectuée pour les parties de la demande internationale qui ont trait à l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications nos :
1-19
2. Cette communication n'est pas le rapport de recherche internationale qui sera établi conformément à l'article 18 et à la règle 43.
3. Si le déposant ne paie pas de taxes additionnelles, les renseignements figurant dans la présente communication seront considérés comme étant le résultat de la recherche internationale et figureront tels quels dans le rapport de recherche internationale.
4. Si le déposant paie des taxes additionnelles, le rapport de recherche internationale contiendra à la fois les renseignements figurant dans la présente communication et les résultats de la recherche internationale relative aux autres parties de la demande internationale pour lesquelles ces taxes auront été acquittées.

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CH 500 711 A (BOUCLET) 31 décembre 1970 (1970-12-31) page 4, ligne 20 -page 5, ligne 22; revendications 1-4 ---	1-5, 7-17
X	STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE, Fichier Chemical Abstracts, Vol 130, AN= 242149 résumé XP002117253 & JP 11 060468 A (KANEBO) ---	1-17
A	FR 1 248 181 A (MARCARIAN) 1 mars 1961 (1961-03-01) le document en entier ---	1-19
A	FR 2 590 273 A (BREVIER) 22 mai 1987 (1987-05-22) revendications 1,2 ---	1-19
A	FR 2 590 270 A (BREVIER) 22 mai 1987 (1987-05-22) revendications 1-5 -----	1-19



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

1615

7

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

MAR 01 2001

TECHNICAL PUBLICATION

09/700120
16C3
Translation

Applicant's or agent's file reference BJ III	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB99/00862	International filing date (day/month/year) 12 May 1999 (12.05.99)	Priority date (day/month/year) 14 May 1998 (14.05.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 7/48, 35/08		
Applicant SEPHRA S.A.R.L.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 December 1999 (09.12.99)	Date of completion of this report 10 October 2000 (10.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB99/00862

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-17, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-21, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB99/00862

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 20,21

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 20,21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 20,21 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

SEE SEPARATE SHEET

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

1. The use, as claimed in Claims 20 and 21, relates to the inhibition of mast cell activation or basophil degranulation. The International Preliminary Examining Authority considers that such inhibition automatically implies a therapeutic effect and it follows that a purely cosmetic use, which constitutes an alternative in said claims, is impossible. The International Preliminary Examining Authority does not deny that the claimed treatment includes some cosmetic aspects, but said cosmetic aspects appear to be inseparable from the therapeutic effects. Consequently, a treatment which is purely cosmetic does not appear to be possible in the present case. The requirements of PCT Article 6 are therefore not fulfilled. Insofar as they relate to a cosmetic use, Claims 20 and 21 have not been examined.
2. With respect to the therapeutic use, the following should be noted: there are no uniform criteria in the PCT for determining whether Claims 20 and 21 are industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. Therefore the European Patent Office does not consider the subject matter of use claims relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound, for a first medical use, will be accepted, as will claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a novel medical treatment.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application N .

PCT/IB99/00862

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

1. The problem which the present application aims to solve is that of providing a pharmaceutical, hygiene and/or cosmetic composition designed, in particular, to inhibit degranulation of mast cells. The use of a composition containing sea water and a basic amino acid, or one of the salts or esters thereof, or a plant and/or animal extract, or plant plankton containing same is proposed as a solution to the problem.
2. CH-A-500711 (D1) describes the use of a composition containing sea water and a seaweed meal (containing the active elements of the seaweed, in particular, amino acids) in the preparation of cosmetic compositions. The document CA Vol. 130, AN=24219 (D2) describes the use of sea water and carnitine in the preparation of a bath composition.
3. The idea of using these compositions for skincare and for maintaining skin metabolism is already known from the prior art. The common technical feature linking the first and second inventions is the use of sea water, while the common technical feature linking the first and third inventions is the use of a basic amino acid.
4. There is no common technical feature linking the second and third inventions. In the present application, there are no other technical features which could be considered to be a "special technical feature" establishing a technical

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/IB 99/00862**Supplemental Box**
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

relationship between the different inventions claimed. As a result, the present invention does not fulfil the requirement of unity of invention. The separate inventions do not form a single general inventive concept and are identified in terms of the different subjects mentioned below. Each invention mentioned is a separate invention, characterised by its own special technical feature which determines a contribution of each of the claimed inventions, taken as an entity, over the prior art.

5. The three inventions are as follows:

1. Claims 1-19:

A pharmaceutical, hygiene and /or cosmetic composition containing sea water and a basic amino acid and the use of such a composition.

2. Claim 20:

The use of a composition containing sea water.

3. Claim 21:

The use of a composition containing a basic amino acid.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB 99/00862

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-21	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Reference is made to the following documents:**

D1: CH-A-500 711

D2: STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE,
Fichier Chemical Abstracts, Vol. 130, AN: 242149

D3: FR-A-2 741 535

D4: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, Vol. 010, No. 120
(C-343), 30 April 1997

D5: FR-A-2 242 971

2. Document D1 describes the use of a composition containing sea water and a seaweed meal (containing the active elements of the seaweed, in particular, amino acids) in the preparation of cosmetic compositions. D1 is thus prejudicial to the novelty of Claim 1 (PCT Article 33(2)).

3. D2 describes the use of sea water and carnitine in the preparation of a bath composition. D2 therefore anticipates the subject matter of the present Claim 1 (PCT Article 33(2)).

4. Example 1 of D3 relates to a preparation for treating the throat containing, inter alia, sea

water and a liquorice extract. Said preparations are designed to prevent or treat buccopharyngeal inflammation or infections (D3, page 1, lines 6-7). D3 is thus prejudicial to the novelty of independent Claims 1 and 18 (PCT Article 33(2)).

5. Dependent Claims 2-17 and 19 do not contain any technical features which are novel and inventive over D1 to D3 (PCT Article 33(2) and (3)). Said dependent claims would only be acceptable if they referred back to independent claims which fulfil the requirements of the PCT.
6. D4 describes the use of a basic amino acid as an anti-inflammatory agent.
7. D5 discloses the anti-inflammatory effects of compositions containing sea water (D5, the claims; page 4, lines 9-11).
8. **In their current formulation**, Claims 20 and 21 are not novel over D4 or D5 for the following reasons: said Claims 20 and 21 are drafted in terms of a "second therapeutic use" where the aim (to inhibit mast cell activation) is considered in the standard manner. However, in the present case, this aim, since it is preceded by the expression "in particular", relates only to a preferred embodiment of the subject matter claimed. As a result, Claims 20 and 21, construed in the broadest terms, relate only to the use of sea water or a basic amino acid with a view to producing a pharmaceutical composition, which is also disclosed in D4 or D5. It follows that the subject matter of Claims 20 and 21 does not fulfil the requirements of PCT Article

33(2)).

9. With respect to a preferred subject matter of Claims 20 and 21 (that is, where the expression "in particular" is deleted after the word "designed"), it should be noted that none of the documents cited in the search report mentions the properties of sea water or the basic amino acids, as defined in the present Claims 20 and 21, that is, the inhibition of mast cell activation or basophil degranulation. Moreover, such effects are not rendered obvious by the available prior art. It follows that the version of Claims 20 and 21 directed to the preferred subject matter would fulfil the requirements of PCT Article 33(2) and 33(3).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/IB 99/00862

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description neither indicates the relevant prior art disclosed in documents D1 to D3, nor cites these documents.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/IB99/00862

☐ les parties relatives aux revendications n^{os} .

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	1-21
Activité inventive	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1-19
	Non : Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Concernant le point III**Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. L'utilisation telle que revendiquée aux revendications 20 et 21 concerne l'inhibition de l'activation des mastocytes ou de la dégranulation des basophiles. L'autorité chargée avec l'examen préliminaire international est d'opinion que des telles inhibitions impliquent automatiquement un effet thérapeutique, en conséquence, une utilisation purement cosmétique qui constitue une alternative dans lesdites revendications n'est pas possible. L'autorité chargée avec l'examen préliminaire international ne conteste pas que le traitement revendiqué comprend certains aspects cosmétiques, mais il paraît que lesdits aspects cosmétiques sont inséparables des effets thérapeutiques. En conséquence, un traitement purement cosmétique ne semble pas possible dans le présent cas. Donc, les conditions de l'article 6 PCT ne sont pas remplies. Les revendications 20 et 21 ne sont pas examinées dans la mesure où elles ont trait à une utilisation cosmétique.
2. Quant à l'utilisation thérapeutique, il y a lieu de noter le suivant: Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 20 et 21 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Concernant le point IV**Absence d'unité de l'invention**

3. Le problème à résoudre par la présente demande consiste à fournir une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique destinée notamment à

inhiber la dégranulation des mastocytes. L'utilisation d'une composition contenant de l'eau de mer et un aminoacide basique ou l'un de ses sels ou esters, ou un extrait végétal et/ou animal, ou du phytoplancton en contenant a été proposé comme solution du problème.

4. Le document CH-A-500711 (D1) décrit l'utilisation d'une composition contenant de l'eau de mer et une poudre d'algues (contenant les éléments actifs de l'algue notamment des aminoacides) dans la préparation de compositions cosmétiques. Le document CA vol. 130, AN=24219 (D2) décrit l'utilisation d'eau de mer et de carnitine dans la préparation d'une composition pour le bain.
5. L'idée d'utiliser ces compositions pour le soin de la peau et le maintien du métabolisme de la peau est déjà connue dans l'état de la technique. L'élément technique commun entre la première invention et la deuxième invention est l'utilisation de l'eau de mer, celui entre la première invention et la troisième invention est l'utilisation d'un aminoacide basique.
6. Il n'y a pas d'élément technique commun entre la deuxième invention et la troisième invention. Dans la présente demande il n'y a pas d'autre élément technique pouvant être considéré comme 'élément technique particulier' établissant une relation technique entre les différentes inventions revendiquées. Par conséquent, la présente demande ne satisfait pas à l'exigence d'unité d'invention. Les différentes inventions ne forment pas un seul concept inventif général, et sont identifiées comme les différents sujets sus-mentionnés. Chaque invention mentionnée est une invention distincte, caractérisée par son propre élément technique particulier, qui détermine une contribution de chacune des inventions revendiquées, considérée comme un tout, par rapport à l'état de la technique.
7. Les trois inventions sont les suivantes:
 1. Revendications 1-19:
Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique contenant de l'eau de mer et un aminoacide basique et utilisation d'une telle composition.

2. Revendication 20:

Utilisation d'une composition contenant de l'eau de mer.

3. Revendication 21:

Utilisation d'une composition contenant un aminoacide basique.

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

8. Il est fait référence aux documents suivants:

D1 = CH-A-500 711

D2 = STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE, Fichier Chemical Abstracts, vol. 130, AN = 242149

D3 = FR-A-2 741 535

D4 = PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 010, no. 120 (C-343), 30 Avril 1997

D5 = FR-A-2 242 971

9. Le document D1 décrit l'utilisation d'une composition contenant de l'eau de mer et une poudre d'algues (contenant les éléments actifs de l'algue notamment des aminoacides) dans la préparation de compositions cosmétiques. En conséquence, D1 détruit la nouveauté de la revendication 1 (article 33(2) PCT).
10. D2 décrit l'utilisation d'eau de mer et de carnitine dans la préparation d'une composition pour le bain. Donc, D2 anticipe l'objet de la présente revendication 1 (article 33(2) PCT).
11. L'exemple 1 de D3 concerne une préparation pour la gorge contenant de l'eau de mer et un extrait de réglisse, entre autres. Lesdites préparations sont destinées à la prévention ou le traitement inflammatoires ou infectieuses de la sphère bucco-pharyngée (D3: p. 1, l. 6-7). Par conséquent, D3 détruit la nouveauté des revendications indépendantes 1 et 19 (article 33(2) PCT).

12. Les revendications dépendantes 2-17 et 19 ne contiennent pas des caractéristiques techniques nouvelles et inventives (article 33(2) et (3) PCT) par rapport à D1 à D3. Les dites revendications dépendantes ne seraient acceptables qu'en relation avec des revendications indépendantes qui remplissent les conditions du PCT.
13. D4 décrit l'utilisation d'un acide aminé basique en tant qu'agent anti-inflammatoire.
14. D5 divulgue les effets anti-inflammatoires des compositions contenant de l'eau de mer (D5: revendications; p. 4, l. 9-11).
15. Les revendications 20 et 21 **dans leur version actuelle** ne sont pas nouvelles par rapport à D4 ou D5 pour les raisons suivantes: lesdites revendications 20 et 21 sont rédigées dans le format 'deuxième utilisation thérapeutique', où le but (inhiber l'activation des mastocytes) est pris en considération normalement. Dans le cas présent, pourtant, ce but ne concerne qu'une réalisation préférée de l'objet revendiqué, vu qu'il est précédé par 'notamment'. En conséquence, les revendications 20 et 21, dans leur version la plus générale, ne concernent que l'utilisation de l'eau de mer ou d'un acide aminé basique en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique, ce qui est aussi divulgué dans D4 ou D5. En conséquence, l'objet des revendications 20 et 21 ne remplit pas les conditions de l'article 33(2) PCT.
16. En ce qui concerne l'objet préféré des revendications 20 et 21 (c-à-d. des revendications où le mot 'notamment' après destinée est supprimé), il y a lieu de noter qu'aucun des documents cités au rapport de recherche ne mentionne les propriétés de l'eau de mer ou des acides aminés basiques tels que définies aux présentes revendications 20 et 21, à savoir l'inhibition de l'activation des mastocytes ou de la dégranulation des basophiles. En outre, de tels effets ne sont pas rendus évidents par l'état de la technique disponible. Par conséquent, les versions préférées des revendications 20 et 21 rempliraient les conditions des articles 33(2) et 33(3) PCT).

RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

Demande internationale n° PCT/IB99/00862

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

17. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1 à D3 et ne cite pas ces documents.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

US

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BJ III	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/IB 99/00862	Date du dépôt international (jour/mois/année) 12/05/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 14/05/1998
Déposant SEPHRA S.A.R.L. et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2.



Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3.



Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET/OU COSMETIQUES CONTENANT DE L'EAU DE MER

5. En ce qui concerne l'abrégé,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

1



Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB 99/ 00862

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☐ Les revendications n°
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. ☐ Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Revendications 1-19
2. Revendication 20
3. Revendication 21

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

 2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

 3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°

 4. ☒ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°
- 1-19

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUEES SUR PCT/ISA/

Sujets:

1. Oui. Revendications 1-19: Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique contenant de l'eau de mer et un aminoacide basique et utilisation d'une telle composition.
2. Non. Revendication 20 : Utilisation d'une composition contenant de l'eau de mer.
3. Non. Revendication 21 : Utilisation d'une composition contenant un aminoacide basique.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/IB 99/00862

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48 A61K35/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CH 500 711 A (BOUCLET) 31 décembre 1970 voir page 4, ligne 20 - page 5, ligne 22; revendications 1-4 ---	1-5,7-17
X	STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE, Fichier Chemical Abstracts, Vol 130 , AN= 242149 résumé XP002117253 & JP 11 060 468 A (KANEBO) ---	1-17
A	FR 1 248 181 A (MARCARIAN) 1 mars 1961 voir le document en entier ligne 22; revendications 1-4 ---	1-19
A	FR 2 590 273 A (BREVIER) 22 mai 1987 voir le document en entier; revendications 1,2 ---	1-19
	---	-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

1 0. 03. 00

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

FISCHER, J

C,(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 590 270 A (BREVIER) 22 mai 1987 voir le document en entier; revendications 1-5 <div style="text-align: center;">-----</div>	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/IB 99/00862

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
CH 500711 A	31-12-1970	FR 5576 M	02-01-1968
		BE 693094 A	03-07-1967
		DE 1617340 A	25-03-1971
		GB 1113318 A	
		IT 954012 B	30-08-1973
		LU 52903 A	30-03-1967
		NL 6702168 A	15-08-1967

FR 1248181 A	01-03-1961	AUCUN	

FR 2590273 A	22-05-1987	AUCUN	

FR 2590270 A	22-05-1987	AUCUN	

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 12 OCT 2000

WFO

PCT



Référence du dossier du déposant ou du mandataire BJ III	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/IB99/00862	Date du dépôt international (jour/mois/année) 12/05/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 14/05/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K7/48		
Déposant SEPHRA S.A.R.L. et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 9 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☒ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 08/12/1999	Date d'achèvement du présent rapport 10.10.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Lindner, A N° de téléphone +49 89 2399 8640 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/IB99/00862

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-17 version initiale

Revendications, N°:

1-21 version initiale

Dessins, feuilles:

1/1 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
- ☒ les revendications n°s 20, 21.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/IB99/00862

parce que :

- ☒ la demande internationale, ou les revendications n°s 20, 21 en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

voir feuille séparée

- ☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s 20, 21 en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

voir feuille séparée

- ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

IV. Absence d'unité de l'invention

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a

- ☐ limité les revendications.
- ☒ payé des taxes additionnelles.
- ☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.
- ☐ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.

2. ☐ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.

3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,

- ☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.
- ☒ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :

voir feuille séparée

4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :

- ☒ toutes les parties de la demande.



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/58095 (43) Date de publication internationale: 18 novembre 1999 (18.11.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB99/00862 (22) Date de dépôt international: 12 mai 1999 (12.05.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/06119 14 mai 1998 (14.05.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SEPHRA S.A.R.L. [FR/FR]; 83, rue Michel-Ange, F-75016 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): JOLY, Francine [FR/FR]; 41, avenue du Général Sarraill, F-75016 Paris (FR). BEAUVAIS, Francis [FR/FR]; 91, Grande Rue, F-92310 Sèvres (FR). (74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Cabinet GEFIB, 85, rue Anatole France, F-92300 Levallois Perret (FR).	(81) Etats désignés: BG, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, TR, US, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>	
(54) Title: PHARMACEUTICAL, HYGIENIC AND/OR COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING SEA WATER AND USES		
(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, HYGIENIQUES ET/OU COSMETIQUES CONTENANT DE L'EAU DE MER ET LEURS UTILISATIONS		
(57) Abstract		
<p>The invention concerns the field of therapeutic chemistry and more particularly pharmaceuticals, hygiene and/or cosmetology. The invention concerns a pharmaceutical, hygienic and/or cosmetic composition in particular for inhibiting degranulation of mastocytes, characterised in that it contains sea water and a basic amino acid or one of its salts or esters, or a plant and/or animal extract containing same, combined with an inert, non-toxic vehicle or excipient suited for the application intended. The invention also concerns the use of sea water on its own, or the basic amino acid on its own, to produce a pharmaceutical, hygienic and/or cosmetic composition in particular for inhibiting the activation of mastocytes, in particular degranulation.</p>		
(57) Abrégé		
<p>La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui de la pharmacie, de l'hygiène et/ou de la cosmétologie. La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique destinée notamment à inhiber la dégranulation des mastocytes caractérisée en ce qu'elle contient de l'eau de mer et un acide aminé basique ou l'un de ses sels ou esters, ou un extrait végétal et/ou animal en contenant, en association ou en mélange avec un véhicule ou un excipient inerte, non toxique, approprié pour l'application envisagée. Elle a encore pour objet l'utilisation de l'eau de mer seule, ou, de l'acide aminé basique seul, en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique destinée notamment à inhiber l'activation des mastocytes, en particulier la dégranulation.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, HYGIENIQUES ET/OU COSMETIQUES CONTENANT DE L'EAU DE MER ET LEURS UTILISATIONS

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus
5 particulièrement à celui de la pharmacie, de l'hygiène et/ou de la cosmétologie.

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou
cosmétique contenant de l'eau de mer et un aminoacide basique ou un de ses sels ou un de ses
esters. Les principaux aminoacides basiques sont l'arginine, la lysine, la citrulline ou l'ornithine.

10

Les compositions pharmaceutiques, hygiéniques et/ou cosmétiques conformes à l'invention
présentent une action inhibitrice de l'activation des mastocytes induite par des neuropeptides.
En particulier, les compositions selon l'invention présentent une action inhibitrice sur la
dégranulation des mastocytes induite par la substance P. En conséquence, ces compositions
15 manifestent des effets anti-inflammatoires et/ou anti-allergiques et peuvent être utilisées pour
prévenir et/ou traiter des affections liées à une libération d'histamine.

La peau et les muqueuses sont le siège d'agressions multiples auxquelles elles répondent par
une réaction inflammatoire. Ainsi, les stimuli nociceptifs (température, stimuli mécaniques,
20 irritants chimiques, allergènes, UV...) provoquent la libération de neuromédiateurs, en
particulier de la substance P. Ces substances sont capables d'induire une réaction inflammatoire
qui est alors dite « neurogène ». Il est important de noter que l'inflammation neurogène est en
fait une composante de toute inflammation quelle qu'en soit la cause (Ratzlaff et al, 1992, J.
Neuroimmunol. 41:89-96). Par conséquent toute substance capable d'interférer avec les effets
25 de la substance P est susceptible d'avoir un effet anti-inflammatoire, anti-allergique,
insensibilisant et antalgique.

Les neurokinines constituent une famille de peptides qui sont libérés par les nerfs sensitifs.
Cette famille comprend la substance P, les neurokinines A et B. Les neurokinines ainsi que le
CGRP (calcitonin gene related peptide) et le VIP (vasoactive intestinal peptide) sont des
30 médiateurs du système nerveux périphérique NANC (non adrénergique, non cholinergique).
Tous ces peptides peuvent être libérés par les fibres nerveuses sensitives (fibres C) qui
innervent la peau. Ce sont principalement des médiateurs inflammatoires. Libérés dans la peau,
les neurokinines, et notamment la bradykinine, induisent démangeaisons, rougeurs, oedème...

Ces symptômes sont liés en grande partie à la libération d'histamine par la substance P à partir des mastocytes cutanés.

La substance P a un effet stimulant sur la prolifération des lymphocytes, la synthèse d'immunoglobulines, la dégranulation des mastocytes, la phagocytose des macrophages, le chimiotactisme et la libération de médiateurs par les neutrophiles. La substance P est donc un
5 facteur très important de l'inflammation neurogène. L'injection intradermique de substance P chez l'homme ou l'animal (souris, cobaye) provoque un érythème en quelques minutes. Au point d'injection, l'étude histologique révèle une augmentation importante du nombre de neutrophiles et d'éosinophiles intra- et périvasculaires. Le mécanisme de cette accumulation de
10 cellules inflammatoires dans la peau semble impliquer deux voies (Smith et al, 1993, J. Immunol. 151:3274-3282). D'une part, la substance P induit la dégranulation des mastocytes cutanés provoquant ainsi la libération de médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine et des médiateurs chimiotactiques pour les polynucléaires (LTB₄, Paf-acéther). D'autre part, la substance P augmente l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales
15 microvasculaires du derme, et induit la libération de cytokines pro-inflammatoires par les mastocytes. Une grande partie des effets inflammatoires de la substance P au niveau de la peau sont donc liés à la dégranulation des mastocytes cutanés (mastocytes de type séreux). Des études histologiques et ultrastructurales ont montré que les fibres C étaient en contact étroit avec les mastocytes cutanés. Les libérations de substance P et d'histamine s'amplifient donc
20 mutuellement dans une boucle d'auto-entretien.

Selon la présente invention, le demandeur a découvert, de façon surprenante, que l'eau de mer prise isolément, ainsi que l'acide aminé basique pris isolément, présentent chacun une action inhibitrice de l'activation des mastocytes induite par des neuropeptides, et, en particulier une
25 action inhibitrice sur la dégranulation des mastocytes induite par la substance P. En conséquence, l'eau de mer, tout comme l'acide aminé basique, sont des inhibiteurs de la libération d'histamine induite par la substance P. De plus, le demandeur a découvert, d'une manière tout à fait inattendue que l'association de ces deux constituants manifeste un effet synergique net sur l'inhibition de l'activation des mastocytes induite par des neuropeptides, et,
30 en particulier sur l'inhibition de la dégranulation des mastocytes induite par la substance P.

Ainsi, les compositions conformes à l'invention, et notamment celles contenant l'association eau de mer-acide aminé basique constituent, grâce à leur action inhibitrice sur la libération

d'histamine, un progrès technique important pour le traitement des manifestations allergiques et/ou inflammatoires.

En effet, l'allergie et l'inflammation (notamment cutanée), posent encore aujourd'hui de nombreux problèmes aux thérapeutes qui ne disposent que d'un nombre limité de substances actives. En outre, certaines de ces substances, comme par exemple les corticoïdes, peuvent
5 présenter des effets secondaires souvent pénalisants (atrophies, vieillissement de la peau, infections mycotiques ou bactériennes etc.).

La présente invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique destinée notamment à inhiber la dégranulation des mastocytes
10 caractérisée en ce qu'elle contient de l'eau de mer et un aminoacide basique ou l'un de ses sels ou esters, ou un extrait végétal et/ou animal en contenant, en association ou en mélange avec un véhicule ou un excipient inerte, non toxique, approprié pour l'application envisagée.

15 Elle a aussi pour objet l'utilisation de l'eau de mer en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique destinée notamment à inhiber l'activation des mastocytes, en particulier la dégranulation.

Elle a encore pour objet l'utilisation d'un aminoacide basique, et notamment de l'arginine ou
20 de l'un de ses sels ou esters, ou d'un extrait végétal et/ou animal en contenant, en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique destinée notamment à inhiber l'activation des mastocytes, en particulier la dégranulation.

Les aminoacides basiques ont de nombreuses propriétés pharmacologiques. Le principal
25 représentant est l'arginine, qui est un acide aminé naturel à reste guanidine. Il est, sous l'effet de la NO-synthase, à l'origine de la formation du monoxyde d'azote. La L-arginine est connue pour ses propriétés bioénergétiques et antiasthéniques, comme stimulant la biosynthèse de l'hormone de croissance, contre la sénescence du cristallin, ainsi que pour lutter contre l'hyperammoniémie et ses conséquences.

30 Selon l'invention, l'arginine utilisée peut être d'origine naturelle ou synthétique.

Un exemple d'extrait végétal et/ou animal contenant un aminoacide basique est un extrait d'algue, un extrait de boue marine, thermale ou lacustre, un extrait de bactérie. Ces extraits végétaux et/ou animaux proviennent notamment de péloïdes. Ainsi, des compositions contenant de l'eau de mer associée par exemple à des extraits de boues marines, sont, dans la

mesure où ces extraits contiennent un aminoacide basique, notamment de l'arginine, conformes à l'invention.

L'arginine, quand elle est obtenue par voie naturelle, est sous forme lévogyre (L-arginine).

L'arginine utilisée de préférence dans la présente invention, est la L-arginine.

5 L'arginine peut également être obtenue par voie synthétique, sous forme racémique. On pourra, selon l'invention, utiliser la DL-arginine ou bien encore utiliser de la D-arginine.

L'arginine peut être utilisée soit sous forme libre, soit sous forme de l'un de ses sels ou de ses esters pharmaceutiquement et/ou cosmétiquement acceptables. Parmi les sels d'arginine, on pourra citer le mono- ou dichlorhydrate, le mono- ou dibromhydrate, le sulfate, le glutamate, le
10 pidolate ou le chlorhydrate. Parmi les esters on pourra citer l'ester méthylique ou l'ester éthylique de ceux-ci.

L'eau de mer utilisée dans la présente invention est prélevée notamment dans des mers ou océans, mais aussi dans des résurgences ou infiltrations où circule l'eau de mer. Elle peut être
15 filtrée et stérilisée par filtration stérilisante complémentaire.

Les mers et océans sont par exemple l'Atlantique ou la Manche. L'eau de mer est filtrée sur un filtre assez large afin d'éliminer les particules solides en suspension, et elle est stérilisée par passage sur une membrane stérilisante.

L'eau de mer ainsi filtrée et stérilisée peut ensuite, selon les usages envisagés, être amenée à
20 l'isotonie par dilution ou par désionisation.

L'eau de mer peut être désionisée par adsorption sélective du sodium et/ou remplacement du sodium par un autre ion métallique comme le calcium ou le magnésium. On peut ainsi renforcer la teneur de l'eau de mer en sels de calcium et/ou de magnésium tout en diminuant la teneur en sels de sodium ou de potassium. De la même façon on peut modifier la teneur en bromates
25 et/ou en bromures.

Dans les compositions conformes à l'invention, contenant l'association eau de mer-aminoacide basique, la quantité d'eau de mer représente de 30 % à 99 % du poids total de la composition. Plus particulièrement, la quantité d'eau de mer représente de 60 % à 95 % du poids total de la
30 composition. La quantité d'acide aminé basique, dans les compositions contenant l'association eau de mer-aminoacide, représente de 0,0001 % à 10 % du poids total de la composition. Plus particulièrement, la quantité d'acide aminé basique représente de 0,0005 % à 2 % du poids total de la composition.

Cependant, lorsque l'eau de mer est utilisée seule, ou, inversement lorsque l'acide aminé basique est utilisé seul, en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique, diététique et/ou cosmétique destinée notamment à inhiber la dégranulation des mastocytes, les pourcentages seront différents.

- 5 Les modalités données ci-dessous se réfèrent plus particulièrement à la composition telle que définie précédemment, contenant l'eau de mer et un acide aminé basique comme l'arginine.

Cependant, ces modalités sont également applicables lorsque l'eau de mer est utilisée seule, ou, inversement lorsque l'acide aminé basique est utilisé seul, en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique destinée notamment à inhiber la
10 dégranulation des mastocytes.

On peut, en outre, associer à la composition selon l'invention des agents actifs supplémentaires destinés notamment à la prévention et/ou au traitement d'affections inflammatoires et/ou allergiques. Ainsi, la composition est encore caractérisée en ce qu'elle contient au moins un
15 agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, antiprurigineux, anti-radicaux libres, anesthésiques, antiviraux, antipelluculaires, anti-acnéiques, des antiséborrhéiques, des vitamines et/ou des agents cicatrisants, et/ou prévenant ou traitant le vieillissement (de la peau, des gencives, ...), les agents tenseurs.

20 La composition conforme à l'invention peut en outre renfermer un agent de régulation du pH. Le pH de la composition conforme à l'invention est réglé dans une zone s'étendant de 5,5 à 9, de préférence de 6 à 8. L'agent régulateur du pH est par exemple un tampon comme un phosphate de métal alcalin ou un mélange de phosphates mono- et di-alcalins.

25 Les compositions conformes à l'invention sont particulièrement utilisées pour prévenir et/ou traiter les affections liées à une libération de médiateurs de l'inflammation et/ou de l'allergie tels que l'histamine ou les cytokines.

Des exemples de telles affections sont notamment les manifestations allergiques et/ou inflammatoires, quelle qu'en soit l'origine et le point d'application, notamment la peau, les
30 yeux, les bronches et le nez.

Ainsi, lesdites compositions sont destinées notamment à la prévention et/ou au traitement de l'urticaire, de l'eczéma, du psoriasis, des rougeurs ou irritations cutanées, des prurits, des dartres, des érythèmes (en particulier solaires), des piqûres d'insectes, des brûlures, des conjonctivites allergiques, de l'asthme bronchique allergique ou de l'effort, du rhume des foies,

des rhinites et trachéites spasmodiques. Elles peuvent aussi être utilisées en ORL chez les adultes mais aussi chez les nourrissons et les jeunes enfants (décongestion du nez ou lavage des muqueuses), lorsque ceux-ci présentent des surinfections pharyngées, ou sont enrhumés, ou encore, lorsque la muqueuse nasale est congestionnée. Lesdites compositions pourront encore
5 être utilisées pour traiter les pathologies veineuses comme par exemple les thrombophlébites, les troubles liés à l'insuffisance veineuse lymphatique (cellulite, jambes lourdes...)...

Les compositions conformes à l'invention peuvent également être destinées aux lignes de produits hypoallergéniques et/ou pour peaux allergiques, pour les peaux sensibles (irritables, réactives, intolérantes), pour l'usage bucco-dentaire et pour la cicatrisation des plaies et des
10 traumatismes.

Les compositions selon l'invention trouvent aussi un emploi dans la prévention ou le traitement du vieillissement cutané.

Selon la voie d'administration et l'usage envisagé, la composition pharmaceutique, hygiénique
15 et/ou cosmétique se présentera sous une des quelconques formes galéniques normalement utilisées. La composition pourra se présenter sous forme solide ou liquide ou lyophilisée. La forme solide sera par exemple en comprimés, en capsules, en gélules, en pilules, en crème, en gel, en pommade, en émulsion solide. La forme liquide sera par exemple une solution, un soluté, une suspension, un collyre, un sérum, une lotion, un lait, une émulsion huile dans l'eau
20 ou eau dans l'huile. On pourra administrer les compositions selon l'invention sous forme de patches.

La voie d'administration envisagée pourra être la voie cutanée, orale, percutanée, parentérale, nasale, oculaire, buccale, gingivale, bronchique, vaginale, rectale... De même, les excipients utilisés sont ceux qui sont normalement appropriés selon la voie d'administration et l'usage
25 envisagé.

La composition selon l'invention est de préférence destinée à être appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps) et les muqueuses, en particulier nasales ou oculaires.

Ainsi, pour une application à visée thérapeutique concernant les yeux, les compositions de
30 l'invention peuvent se présenter sous forme de collyre, de pommade ou de solution de lavage oculaire.

Parmi les aminoacides basiques de l'invention, on pourra citer plus particulièrement :

- ceux à fonction guanidine, comme l'arginine, l'homoarginine ;

- ceux à fonction amine, comme la lysine, l'acide diaminopimelique ou l'acide diaminovalérique ;
- ceux à fonction ammonium quaternaire, comme la carnitine, l'homarine ;
- ceux substitués par un méthyle, comme l' α -méthyl m.tyrosine ou l'acide N-méthylaspartique ;
- 5 - ceux substitués par un groupement carboxamide, comme l'ornithine ;
- ceux substitués par un groupe cyano :
- ceux substitués par un groupe méthylamino, comme la sarcosine ;
- ceux substitués par un groupe phosphonique.

10 **PARTIE EXPERIMENTALE**

Etude de l'action de l'eau de mer seule, de l'arginine seule, et, de la composition contenant à la fois l'eau de mer et l'arginine sur la libération d'histamine.

I) Modèle in vitro

- 15 On étudie ici les effets inhibiteurs de l'eau de mer seule, de l'arginine seule, et, de l'eau de mer supplémentée en arginine, sur l'inflammation neurogène. Ainsi, on étudie in vitro, si l'eau de mer supplémentée en arginine inhibe la dégranulation des mastocytes péritonéaux de rat induite par la substance P, et, si ladite eau de mer supplémentée en L-arginine présente un effet synergique net par rapport à chacun des deux constituants pris isolément.
- 20 Les mastocytes péritonéaux de rat sont considérés en pharmacologie comme un modèle des mastocytes cutanés humains.

a) Introduction

- 25 Il existe deux sous-populations mastocytaires distinctes : les mastocytes « muqueux » (appelés autrefois atypiques) présents classiquement dans les muqueuses, et, les mastocytes séreux (ou « mastocytes du tissu conjonctif ») présents dans la peau et la cavité péritonéale. Ces deux sous-classes sont distinctes par leur localisation tissulaire, leurs propriétés histologiques, immunologiques et fonctionnelles. Les mastocytes de la cavité péritonéale de rat sont un
- 30 modèle pharmacologique classique des mastocytes cutanés humains.

L'activation des mastocytes peut non seulement faire intervenir la stimulation de leurs récepteurs spécifiques des IgE mais également leur réactivité à différents peptides. Ainsi, la voie d'activation peptidergique des mastocytes constitue la seconde voie d'activation physiologique de ces cellules, à côté de la voie dépendante des IgE (voie antigénique).

b) Protocole expérimental

Les mastocytes péritonéaux de rat sont obtenus par lavage après injection d'une solution de Tyrode. Les mastocytes représentent 8 à 10 % des cellules péritonéales composées également de macrophages, lymphocytes et monocytes. Les mastocytes sont purifiés sur un coussin de métrizamide à 22,5 % puis remis en suspension dans une solution de Tyrode.

Composition de la solution de Tyrode (en mM) :

- NaCl : 137

- KCl : 2,6

10 - glucose : 5,6

- HEPES : 4,2

- CaCl₂ : 0,3

- Sérum albumine bovine : 0,25 %

15 Les mastocytes sont préincubés (5 min; 37° C au bain-marie) avec un témoin (le tampon Tyrode), avec différentes concentrations d'eau de mer seule, d'arginine seule, ou d'eau de mer supplémentée en arginine, dans le tampon Tyrode.

Les mastocytes sont ensuite stimulés par la substance P (5 min; 37° C). De l'acide perchlorique (0,4N final) est ajouté sur les culots et les surnageants cellulaires puis l'histamine est mesurée par une méthode spectrofluorimétrique.

c) Résultats

Les résultats sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous :

25 Tableau 1 :





Pourcentage d'histamine libérée	Arginine 0mM	Arginine 1mM	Arginine 3mM
0% eau de mer	55 ± 8	38 ± 6	19 ± 4
3% eau de mer	35 ± 7	22 ± 5	6 ± 3
10% eau de mer	6 ± 1	2 ± 1	1 ± 1
20% eau de mer	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0





La colonne 1 du tableau 1 représente les résultats obtenus avec respectivement le témoin, i.e 0% eau de mer, 100% solution Tyrode, une concentration d'eau de mer à 3 % + 97% solution Tyrode, une concentration d'eau de mer à 10 % + 90% solution Tyrode, et, une concentration d'eau de mer à 20 % + 80% solution Tyrode. La colonne 2 représente les résultats obtenus avec respectivement les mêmes concentrations (eau de mer/solution Tyrode) que dans la colonne 1 avec en plus de l'arginine à une concentration de 1mM. De même, la colonne 3 représente les résultats obtenus avec respectivement les mêmes concentrations (eau de mer/solution Tyrode) que dans la colonne 1, avec en plus de l'arginine à une concentration de 3mM.

Les résultats du tableau 1 sont exprimés en pourcentages de libération d'histamine \pm S.E.M.

n = 6 expériences

Le tableau 1 est représenté par la figure 1.

Les symboles , , , , de la figure 1 représentent :

	0 % eau de mer (100% Solution Tyrode) (supplémenté éventuellement en L-arginine)	
	3 % eau de mer (97 % Solution Tyrode)	(")
	10 % eau de mer (90% Solution Tyrode)	(")
	20 % eau de mer (80% Solution Tyrode)	(")

Le pourcentage de libération d'histamine induite par la stimulation peptidergique est de 55 ± 8 %. En présence d'eau de mer seule, la libération d'histamine diminue plus ou moins fortement en fonction de la concentration d'eau de mer dans la préparation. Ainsi, pour une concentration d'eau de mer de 3% dans la préparation, la libération d'histamine est de 35 ± 7 % ; pour une concentration d'eau de mer de 10%, la libération d'histamine est de 6 ± 1 % et, en présence d'une concentration d'eau de mer de 20%, la libération d'histamine n'est plus que de 1 ± 0 %.

Ainsi, même en présence d'un pourcentage faible d'eau de mer (3%), on peut déjà noter une inhibition de la dégranulation mastocytaire. L'inhibition de la libération d'histamine est d'autant plus importante que la concentration en eau de mer est élevée.

De même, en présence d'arginine seule, la libération d'histamine diminue également. Ainsi, en présence d'arginine seule à une concentration de 1 mM, la libération d'histamine est de

38 \pm 6 %, et, en présence d'arginine seule à 3 mM, la libération d'histamine n'est plus que de 19 \pm 4 %.

Ainsi, le traitement des mastocytes par l'eau de mer seule, ou, par l'arginine seule, induit une inhibition dose-dépendante de la dégranulation des mastocytes induite par la substance P.

Le traitement des mastocytes par la composition selon l'invention, contenant de l'eau de mer et un aminoacide basique comme l'arginine, potentialise l'inhibition de la libération d'histamine par rapport à celle observée lorsque les cellules sont incubées uniquement en présence d'eau de mer ou d'arginine.

d) Conclusion

Les effets inhibiteurs de l'eau de mer et d'un aminoacide basique comme l'arginine se potentialisent mutuellement. On constate expérimentalement une efficacité accrue de ladite association sur l'inhibition de la dégranulation des mastocytes par rapport à celle de l'eau de mer seule ou de l'arginine seule.

Le tableau II ci-après reprend les résultats précédents fournis au tableau I sur l'inhibition de la libération d'histamine par l'eau de mer après induction par la substance P.

Ces résultats sont complétés :

- par l'étude de l'inhibition de la dégranulation des basophiles humains provoquée par un sérum anti IgE ;
- par l'étude de la dégranulation des mastocytes intrapéritonéaux de rats après induction par le VIP ; l'effet inhibiteur est totalement sous la dépendance de la concentration en eau de mer ;
- par l'étude de la dégranulation des mastocytes péritonéaux de rats induite par le CGRP ; on obtient à une concentration de 10 % en eau de mer une inhibition déjà très importante ;
- par l'étude de la dégranulation des mastocytes péritonéaux de rats induite par la bradykinine. L'inhibition de la dégranulation est pratiquement totale pour une concentration d'eau de mer à 10 %.

Tableau 2

Résumé de l'inhibition de la libération d'histamine par l'eau de mer		
Mastocytes péritonéaux du rat (SP 10μM)		
n=7	Moyenne	SEM
SP	55,5 %	6,7 %
SP + EM 3 %	34,7 %	6,2 %
SP + EM 10 %	6,8 %	1,5 %
SP + EM 20 %	1,4 %	1,3 %
Basophiles humains (anti-IgE 1/1000)		
n=3	Moyenne	SEM
a-IgE	52 %	9 %
a-IgE + eau de mer 3 %	26 %	2 %
a-IgE + eau de mer 10 %	17 %	2 %
a-IgE + eau de mer 20 %	10 %	1 %
Mastocytes péritonéaux de rats (VIP 3μM)		
n=4	Moyenne	SEM
VIP	61 %	3 %
VIP + eau de mer 3 %	44 %	5 %
VIP + eau de mer 10 %	14 %	3 %
VIP + eau de mer 20 %	4 %	2 %
Mastocytes péritonéaux de rats (CGRP 30μM)		
n=1	exp 1	
CGRP	79 %	
CGRP + 10 % eau de mer	44 %	
Mastocytes péritonéaux de rats (Bradykinine 30μM)		
n=1	exp 1	
Bradykinine	67 %	
Bradykinine + 10 % eau de mer	7 %	

SP : substance P

EM : eau de mer

5 VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

II) Modèle in vivo

- 10 1. Effet de la composition contenant l'association eau de mer-arginine sur un modèle in vivo d'extravasement cutané.

a) Introduction

L'injection sous cutanée de substance P chez le rat ou le cobaye produit une inflammation de la peau du dos se traduisant par une vasodilatation cutanée et un extravasement des protéines plasmatiques. Ce modèle d'inflammation neurogène permet de tester des substances à visée anti-allergiques et/ou anti-inflammatoires. L'extravasement plasmatique liée à l'inflammation neurogénique est mis en évidence par le bleu d'Evans.

b) Protocole expérimental

Le dos de cobayes (mâles Hartley, 300 g) est rasé et une solution isotonique de bleu Evans est injectée dans la veine du pénis. Cent µl de substance P (0,62µmol) sont dilués dans du sérum physiologique en présence ou non d'une solution d'eau de mer à 10 % et d'arginine (1 µmol) et ont été injectés en différents sites sous cutanés. L'extravasement plasmatique est visualisé par le bleuissement des téguments.

c) Résultats

Les résultats sont illustrés par le tableau 3. Les croix symbolisent l'intensité du bleuissement des téguments.

Tableau 3 :

Stimulus	Intensité de la réaction colorée
Substance P (SP)	+++
SP + eau de mer 10%	++
SP + eau de mer 10% + arginine	+

d) Conclusion

L'eau de mer seule à 10 % diminue l'extravasement induit par la substance P. Cet effet est potentialisé par l'arginine.

2. Essai « in vivo »

Evaluation de l'effet anti-inflammatoire sur l'inflammation neurogénique induite par la stimulation électrique de la veine saphène chez le rat.

5 a) Principe

Tout effet anti-inflammatoire neurogénique éventuel de l'eau de mer enrichie en arginine sur l'inflammation neurogénique induite par stimulation électrique de la veine saphène a été évalué chez le rat anesthésié. Le test consiste à induire une inflammation neurogénique par stimulation
10 de la veine saphène, ce nerf innervant la zone cutanée de la patte arrière. Sa stimulation induit la libération, à partir des terminaisons nerveuses, de neuromédiateurs responsables de l'inflammation neurogénique tels que la substance P ou le CGRP. L'inflammation neurogénique est appréciée par la mesure de l'extravasement du Bleu Evans qui survient au cours des processus inflammatoires.

15

b) Méthode expérimentale

Des rats Wistar mâles d'un poids moyen de 250 g ont été logés dans des cages de dimensions standard sous air conditionné.

20 Les animaux ont été répartis en quatre lots :

- le groupe 1 est un lot témoin recevant de l'eau bidistillée ;
- le groupe 2 est un lot témoin pour la méthode qui reçoit une substance témoin (Spantide II) qui est un antagoniste de la substance P à la dose de 30 nmol/animal ;
- et le groupe 3 est un lot qui reçoit l'eau de mer enrichie avec un aminoacide basique.

25

La veille de l'essai (jour 4) les animaux ont été traités avec de la guanethidine (20 mg/Kg s.c. à la dose de 1 mg/Kg pour éviter toute interaction avec les catécholamines.

Le jour de l'essai (jour 5), les animaux ont reçu selon le plan de randomisation le produit prévu
30 puis ils ont été anesthésiés avec du pentobarbital (60 mg/Kg IP à la dose de 1 mg/Kg). Environ 15 minutes après la fin du traitement, une solution à 2,5 % de bleu Evans dans le sérum physiologique a été injectée par la voie intraveineuse (1 mg/Kg). Immédiatement après, la veine saphène de la patte arrière droite a été stimulée (15v, 2Hz, 1mS) pendant 15 minutes.

L'inflammation neurogénique induite par la stimulation électrique de la veine saphène a été appréciée par la quantité de Bleu Evans extravasé. L'oedème a été également évalué par la différence de poids des échantillons cutanés de la patte arrière gauche (non stimulée) et droite (stimulée).

- 5 Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 4 ci-après. Le pourcentage de variation est calculé en relation avec le groupe témoin qui ne reçoit que de l'eau bidistillée.

Tableau 4

TRAITEMENT	Bleu Evans extravasé ($\mu\text{g}/\text{site}$)		OEDEME (mg)
Eau bidistillée	Med.	8.13	46.50
	Mini.	4.61	-3.00
	Maxi.	16.68	69.40
	N	8	8
SPANTIDE II 30 nmoles	Med.	1.57	5.20
	Mini.	-0.19	-38.10
	Maxi.	2.97	27.80
	N	8	8
	P	**	*
	%	-81	-89
Eau de mer + arginine	Med.	4.77	25.45
	Mini.	0.80	-5.80
	Maxi.	7.97	49.60
	N	8	8
	P	*	NS
	%	-41	-45

NS : $P > 0,05$

10

c) Conclusion

En conclusion, l'eau de mer enrichie en arginine provoque une inhibition de l'inflammation neurogénique induite par la stimulation électrique de la veine saphène. Cet effet est statistiquement significatif et représente une diminution de 41 % de l'extravasement cutané du

15

Bleu Evans.

La composition selon l'invention amène également un effet important sur l'oedème.

Il est possible d'ajouter aux compositions selon l'invention un ou plusieurs principes actifs supplémentaires qui renforcent l'efficacité des compositions précédemment décrites. On pourra ainsi adjoindre un agent antibactérien comme la povidone iodée ou un sel de chlorhexidine ou d'hexamidine, un agent antiparasitaire comme le niclosamide, la pelletierine, la quinacrine, le chlorure de pyrvinium ou le chlorure d'embonium, un agent antifongique comme le cyclopirox sel d'olamine, le cotrimazole ou le fenticonazole, un antiprurigineux comme le camphre, le menthol, le phénol ou le salicylate de sodium ou le carbonate de bismuth, des agents antiradicaux libres comme l'acide ascorbique, l'ascorbate de sodium, le tocophérol ou la N-acétylcystéine, des anesthésiques comme la butacaïne, la stovaïne, la novocaïne ou la marcaïne, des agents anti-viraux comme la iododésoxyuridine, la lamivudine, l'acyclovir ou la didésoxyadenosine, des agents antipelliculaires comme la pyrithione zincique ou l'omadine zincique, des produits antiacnéiques comme l'acide caroténoïque, l'acide rétinoïque, le rétinaldéhyde ou le peroxyde de benzoyle, des agents antiséborrhéiques comme le résorcinol, des produits cicatrisants comme le dextranomère ou l'acide hyaluronique, des vitamines du groupe de la Vitamine B (Vitamine B₁, Vitamine B₂, Vitamine B₆, Vitamine PP, Vitamine B₁₂), du groupe de la Vitamine A, du groupe de la Vitamine E et les substances du groupe de la Vitamine D dépourvues d'effet antirachitique.

On entend par agent cicatrisant du groupe des hydrocolloïdes toute substance minérale ou organique susceptible de former un gel au contact de la peau ou des muqueuses et apte à incorporer la préparation selon l'invention.

Les compositions selon l'invention sont destinées à la voie orale notamment sous forme de comprimés ou de gélules après adsorption sur un support inerte, à la voie gingivale sous forme de dentifrice ou d'eau dentifrice, à la voie vaginale, à la voie ophtalmique sous forme de collyres, à la voie auriculaire sous forme de gouttes auriculaires.

L'eau de mer peut assurément être utilisée seule. L'addition d'un aminoacide basique, et notamment de l'arginine, renforce sensiblement les effets de l'eau de mer.

L'eau de mer en effet agit sur les mastocytes et sur les basophiles pour inhiber leur dégranulation. Elle inhibe les effets du VIP, du CGRP, de la Bradykinine.

En outre, l'eau de mer seule inhibe la production de PGE₂ (prostaglandine E₂) sécrétée par des kératinocytes humains.

Les exemples de formulation suivants illustrent l'invention, ils ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE I**Collyre**

- | | | |
|---|--|------|
| | - Eau de mer purifiée, stérilisée, désodée et isotonique | 90 % |
| 5 | - Arginine | 2 % |
| | - Sulfate de dextranne | 1 % |
| | - Eau distillée, conservateur | qsp |

10 EXEMPLE II**Emulsion adoucissante pour peaux sensibles**

- | | | |
|----|--|--------|
| | - Eau de mer purifiée, stérilisée, désodée et isotonique | 91 % |
| | - Arginine | 2 % |
| 15 | - Emulsion cosmétique pour peaux sensibles | q.s.p. |
| | (alcools gras, alcools gras polyoxyéthylénés, huile minérale, palmitate d'isopropyle, glycérine, gélifiant, conservateurs, parfums, eau) | |

20 EXEMPLE III**Composition pour la voie orale**

- | | | |
|----|-----------------------------------|-------|
| | - Eau de mer purifiée, stérilisée | 450 g |
| | - Chlorhydrate de lysine | 14 g |
| 25 | - Hydroxyéthylcellulose | 7 g |
| | - Carbonate de calcium | 36 g |
| | - Silicate de magnésium | 5 g |
| | - Bentonite | 40 g |
- 30 On adsorbe l'eau de mer purifiée sur le mélange bentonite + hydroxyéthylcellulose pour obtenir une masse pulvérulente que l'on granule puis broye. On ajoute alors le chlorhydrate de lysine puis le carbonate de calcium et finalement le silicate de magnésium.
- La masse totale est finalement comprimée en 1000 comprimés d'un poids moyen de 0,520 g.

EXEMPLE IV**Composition pour la voie orale**

	- Eau de mer purifiée, stérilisée	173 g
5	- Pidolate d'arginine commercialisée sous la marque Argidone ® (Société PCIB)	60 g
	- Polyvinylpyrrolidone (Kollidon K90)	17 g
	- Polyéthylène glycol 4000	120 g
	- Carbonate de calcium	120 g
10	- Talc	10 g

L'eau de mer et le pidolate d'arginine sont adsorbés sur le polyéthylèneglycol 4000. Le mélange pateux en résultant est dilué avec la polyvinylpyrrolidone, puis avec le carbonate de calcium. La poudre ainsi obtenue est additionnée du Talc et comprimée en comprimés d'un

15 poids moyen de 0,500 g.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique caractérisée en ce qu'elle contient de l'eau de mer et un aminoacide basique ou l'un de ses sels ou esters, ou un
5 extrait végétal et/ou animal, ou du phytoplancton en contenant, en association ou en mélange avec un véhicule ou un excipient inerte, non toxique, approprié pour l'application envisagée.
2. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon la revendication 1,
10 caractérisée en ce que l'acide aminé porte un substituant guanidine, amine, amine substitué, un ammonium quaternaire, un méthyle, un groupe carboxamide, un groupe cyano, un groupe phosphonique ou hydrazide.
3. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon la revendication 1 ou la
15 revendication 2, caractérisée en ce que l'extrait végétal et/ou animal contenant l'acide aminé basique est un extrait d'algue, un extrait de boue marine, thermique et/ou lacustre, un extrait de bactérie, un extrait de plancton.
4. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon l'une quelconque des
20 revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'acide aminé basique est sous forme de l'un de ses sels ou esters tels que le mono- ou le dichlorhydrate, le mono- ou le dibromhydrate, le sulfate, le glutamate, le pidolate, l'ester méthylique ou l'ester éthylique.
5. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon la revendications 1,
25 caractérisée en ce que l'acide aminé basique est l'arginine.
6. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon la revendication 5, dans laquelle l'arginine est sous forme de pidolate.
- 30 7. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'eau de mer est prélevée dans les mers, dans les océans ou dans les infiltrations ou les résurgences, qu'elle est filtrée et qu'elle est stérilisée par filtration stérilisante complémentaire.

8. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'eau de mer, filtrée et stérilisée, est amenée à l'isotonie par dilution ou par désionisation.
- 5 9. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la quantité d'eau de mer représente de 30% à 99% du poids total de la composition.
- 10 10. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon la revendication 9, caractérisée en ce que la quantité d'eau de mer représente de 60% à 95% du poids total de la composition.
- 15 11. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la quantité d'acide aminé basique représente de 0,0001% à 10% du poids total de la composition.
- 20 12. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon la revendication 11, caractérisée en ce que la quantité d'acide aminé basique représente de 0,0005% à 2% du poids total de la composition.
- 25 13. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un agent choisi parmi les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiprurigineux, les anti-radicaux libres, les anesthésiques, les agents antiviraux, les agents antipelliculaires, les produits anti-acnéiques, les agents antiséborrhéiques, les produits cicatrisants sous forme d'hydrocolloïdes et les agents vitaminiques.
- 30 14. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre un agent de régulation du pH.
15. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que le pH est réglé dans une zone s'étendant de 5,5 à 9.

16. Composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique selon l'une des revendications 1 à 12 à laquelle on associe un aminoglycane, un polysaccharide ou un polymère polysaccharidique.
- 5
17. Compositions pharmaceutiques, hygiéniques et/ou cosmétiques selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisée en ce qu'elles se présentent sous l'une des formes appropriées pour l'administration par voie orale, par voie topique, par voie gingivale, par voie vaginale, par voie auriculaire et/ou par voie ophtalmique.
- 10
18. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, pour la réalisation d'un médicament apte à prévenir et/ou traiter les affections liées à une libération de médiateurs de l'inflammation et/ou de l'allergie tels que l'histamine ou les cytokines.
- 15
19. Utilisation d'une composition selon la revendication 18, pour réaliser un médicament apte à prévenir et/ou traiter les manifestations allergiques et/ou inflammatoires, notamment au niveau de la peau, des yeux, des bronches et du nez.
- 20
20. Utilisation de l'eau de mer en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique destinée notamment à inhiber l'activation des mastocytes notamment induite par la substance P ou par le VIP ou par le CGRP ou par la bradykinine, et/ou à inhiber la dégranulation des basophiles.
- 25
21. Utilisation d'un aminoacide basique ou de l'un de ses sels ou esters, et notamment de l'arginine ou d'un extrait végétal et/ou animal en contenant, en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique, hygiénique et/ou cosmétique destinée notamment à inhiber l'activation des mastocytes.

1/1

Figure 1